

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

405

Année 1898

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 16 juin 1898, à 1 heure

PAR

J.-B. BARDIAUX

NÉ A VICHY (ALLIER) LE 19 OCTOBRE 1869

PRÉPARATEUR A L'ÉCOLE DE PHARMACIE DE PARIS

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

ANCIEN INTERNE EN PHARMACIE DES HÔPITAUX

MÉDAILLE DE BRONZE DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE

DE

L'ACIDE OSMIQUE

AU POINT DE VUE THÉRAPEUTIQUE

Président : M. CORNIL, professeur.

DEBOVE, professeur.

Juges : MM. { MARIE, { agrégés.

ROGER, {

PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

1898

405

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 16 juin 1898, à 1 heure

PAR

J.-B. BARDIAUX

NÉ A VICHY (ALLIER) LE 19 OCTOBRE 1869

PRÉPARATEUR A L'ÉCOLE DE PHARMACIE DE PARIS

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

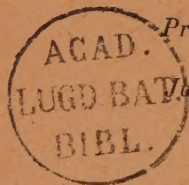
ANCIEN INTERNE EN PHARMACIE DES HÔPITAUX

MÉDAILLE DE BRONZE DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE

DE

L'ACIDE OSMIQUE

AU POINT DE VUE THÉRAPEUTIQUE



Président : M. **CORNIL**, professeur.

DEBOVE, professeur.

Vices : MM.

MARIE, {

ROGER, { agrégés.

PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

1898

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

	Doyen.	M. BROUARDEL.
	Professeurs.	MM.
Anatomie.		FARABEUF.
Physiologie.		CH. RICHT.
Physique médicale.		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.		BOUCHARD.
Pathologie médicale.		{ HUTINEL.
		{ DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.		LANNELONGUE
Anatomie pathologique.		CORNIL.
Histologie.		MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.		TERRIER.
Matière médicale et Pharmacologie.		POUCHET.
Thérapeutique.		LANDOUZY.
Hygiène.		PROUST.
Médecine légale.		BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.		LABOULBENE.
Pathologie comparée et expérimentale.		CHANTEMESSE.
Clinique médicale.		{ POTAIN.
		{ JACCOUD.
		{ HAYEM.
		{ DIEULAFOY.
Clinique des maladies des enfants.		GRANCHER.
Clinique des maladies syphilitiques.		FOURNIER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.		JOFFROY.
Clinique des maladies nerveuses.		RAYMOND.
Clinique chirurgicale.		{ BERGER.
		{ DUPLAY.
		{ LE DENTU.
		{ TILLAX.
Clinique ophtalmologique.		PANAS.
Clinique des voies urinaires.		GUYON.
Clinique d'accouchements.		{ BUDIN.
		{ PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	GAUCHER.	MARIE.	SEBILEAU.
ALBARRAN.	GILBERT.	MENETRIER.	THIERY.
ANDRE.	GILLES DE LA	NELATON.	THOINOT.
BAR.	TOURETTE.	NETTER.	TUFFIER.
BONNAIRE.	GLEY.	POIRIER, chef des tra-	VARNIER.
BROCA.	HARTMANN.	vaut anatomiques.	WALTHER.
CHARRIN.	LEJARS.	RETTERER.	WEISS.
CHASSEVANT.	LETULLE.	RICARD.	WIDAL.
DELBET.	MARFAN.	ROGER.	WURTZ.

Secrétaire de la Faculté : M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

AVANT-PROPOS

Sur le point de terminer nos études médicales, nous nous empressons de remercier, ainsi qu'il est d'usage, les maîtres qui, au cours de ces études, nous ont aidé de leurs conseils.

M. le D^r FABRET, médecin honoraire des hospices de Bicêtre et de la Salpêtrière, nous a traité avec la plus grande bienveillance pendant les années où nous fûmes son interne en pharmacie à la Salpêtrière. Nous avons largement profité de ses leçons et nous sommes heureux de lui exprimer ici notre sincère reconnaissance. A M. le D^r VIRON, pharmacien de la Salpêtrière, nous apportons l'expression de toute notre gratitude pour les nombreuses marques d'intérêt qu'il nous a données depuis l'époque où nous avons appartenu à son service.

Nous devons une mention particulière à notre dernier maître, M. le D^r SAPELIER, médecin de la Maison de Nanterre, dans le service duquel ces quelques recherches ont été effectuées. C'est également dans son service que nous avons puisé la majeure partie de nos connaissances médicales. Nous saisissons l'occasion qui nous est offerte pour lui témoigner notre vive reconnaissance et l'assurer de notre entier dévouement.

Nous n'oublierons pas MM. les D^{rs} LAUGIER et RÉMY, médecin et chirurgien de la Maison de Nanterre, qui nous ont toujours fait le meilleur accueil.

M. le P^r CORNIL a bien voulu accepter la présidence de notre thèse ; nous le prions de vouloir bien agréer tous nos remerciements pour le grand honneur qu'il nous fait, ainsi que pour le bienveillant appui qu'il nous a toujours prêté chaque fois que nous avons eu recours à lui.

En terminant, nous remercions notre excellent ami le D^r JEANNE, professeur suppléant à l'École de Rouen, à qui nous devons une bonne partie de nos connaissances en médecine opératoire et en pathologie chirurgicale, et notre collègue et ami R. HANOT qui nous a aidé de ses conseils et s'est chargé des quelques recherches histologiques que ce travail comporte.

INTRODUCTION

L'acide osmique est un réactif histologique des plus précieux. Il est doué de deux propriétés fondamentales :

1° C'est un fixateur très énergique qui durcit rapidement les tissus avec lesquels on le met en contact ;

2° Il possède une affinité spéciale pour les substances grasses, la myéline en particulier.

La première de ces propriétés nous a conduit, ainsi que plusieurs auteurs dont il sera fait mention dans la suite, à rechercher s'il était possible d'arrêter dans leur développement les tumeurs dues à la prolifération excessive des cellules de l'organisme.

Nous avons pensé à utiliser l'affinité que possède l'acide osmique pour les substances grasses dans le traitement de certaines affections nerveuses : les névralgies.

Mais avant de nous permettre d'essayer sur l'homme, ce corps que plusieurs auteurs considèrent comme très toxique, nous avons voulu, au préalable, nous assurer de son action physiologique par l'expérimentation sur les animaux, et, en même temps déterminer sa toxicité et la dose thérapeutique qu'il convient d'admettre dans les différents états morbides justiciables de son emploi.

Nous avons donc divisé notre travail en deux parties :

I. Étude expérimentale et effets physiologiques de l'acide osmique.

II. Applications thérapeutiques.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET EFFETS PHYSIOLOGIQUES DE L'ACIDE OSMIQUE

Avant d'aborder l'étude physiologique de l'acide osmique, il est nécessaire de donner un aperçu rapide concernant la nature de ce corps et ses principales propriétés chimiques.

L'acide osmique ou anhydrique osmique est du tétr-oxyde d'osmium (OsO_4). Ce métal, découvert en 1803 par Tennant, donne, avec l'oxygène, cinq combinaisons dont la plus oxygénée est l'acide osmique, que pour cette raison on appelle encore peroxyde d'osmium.

Ce corps se forme par le grillage de l'osmium ou de l'osmiure d'iridium, ainsi que par l'action de l'acide azotique ou de l'eau régale.

Sa propriété la plus caractéristique est sa grande volatilité. On ne peut guère l'envisager comme un oxyde acide, en effet, sa solution potassique en abandonne la majeure partie par l'ébullition, tandis que le surplus se dédouble en oxygène et osmite de potassium. Le meilleur moyen d'obtenir cet oxyde consiste, d'après Claus, à attaquer l'osmiure d'iridium très divisé par l'eau régale, et à distiller plusieurs

fois le produit. Le peroxyde d'osmium se condense, soit en solution très concentrée, soit en cristaux volumineux.

Il est très soluble dans l'eau qui cependant ne le dissout que lentement. Sa saveur est âcre et brûlante, mais non acide. Il se dissout également dans l'alcool et dans l'éther, mais ces solutions s'altèrent rapidement en laissant déposer de l'osmium métallique.

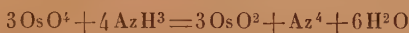
Le peroxyde d'osmium est en longs prismes réguliers, brillants et flexibles, d'une couleur jaunâtre, il a une odeur très piquante de raifort. Il se ramollit comme de la cire à la chaleur de la main. Il fond à 40° en un liquide incolore et bout à une température voisine de 100° . Deville et Debray ont pris sa densité de vapeur à la température de 246° , ils ont trouvé le nombre 128, 6, au lieu de 131, 5, la densité de l'hydrogène étant prise pour unité (soit 8, 9 au lieu de 9 par rapport à l'air).

Le peroxyde d'osmium communique au verre la propriété d'être mouillé par le mercure. Il se dissout dans les alcalis en donnant des solutions jaunes ou rouges, inodores à froid, mais émettant des vapeurs osmiques à chaud ; par l'évaporation on obtient des résidus solides que Berzélius envisageait comme des osmates, sans toutefois donner des analyses à l'appui. Suivant Claus, et cette opinion paraît la plus probable, étant donnée la facile décomposition de l'acide osmique en osmite et oxygène en présence des alcalis, lorsqu'on chauffe la solution, ces résidus seraient constitués par un osmite alcalin.

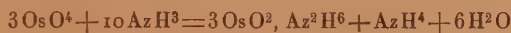
Le peroxyde d'osmium est un oxydant très énergique ; il décolore l'indigo, transforme l'alcool en aldéhyde et en acide acétique, les hydrates de carbone en acide oxalique.

Il est rapidement décomposé par les matières organiques, qui en absorbent l'oxygène et en précipitent l'osmium à l'état métallique. C'est ainsi qu'il colore la peau et le linge en noir.

Le tannin le réduit en le faisant passer par des teintes bleues et pourpres d'une grande richesse. Plusieurs métaux, notamment le fer, le zinc, le cuivre, réduisent complètement la solution osmique et en séparent de l'osmium. L'ammoniaque le décompose en donnant de l'oxyde osmique :



ou, si elle est en excès, une combinaison ammoniacale :



Recherche toxicologique.

Les organes ou parties d'organes sont coupés en menus fragments et additionnés d'eau distillée, de chlorate de potasse et d'acide chlorhydrique.

On introduit ce mélange dans une cornue reliée à un ballon à long col contenant un peu d'eau distillée et que l'on refroidit soigneusement. Le tout constitue un appareil distillatoire bien fermé, condition indispensable pour recueillir l'acide osmique dont la volatilité ne permettrait pas d'opérer à ciel ouvert. On chauffe la cornue avec précaution. Sous l'influence du chlore dégagé par l'action de l'acide chlorhydrique sur le chlorate de potasse, les matières organiques sont oxydées et décomposées : les

produits osmiques plus ou moins réduits passent à l'état d'acide osmique qui se volatilise en partie et vient se condenser et se dissoudre dans l'eau du ballon refroidi. Le reste est retenu par l'alcali du chlorate à l'état d'osmate de potasse. Lorsque toutes les matières organiques sont détruites, on mélange le distillatum au résidu de la cornue, on filtre pour séparer le charbon et les substances insolubles et l'on a ainsi une solution contenant de l'acide osmique, de l'osmate de potasse et l'excès de chlorate de potasse, passé à l'état de chlorure de potassium. Ce dernier corps ne gêne en rien les réactions que l'on pratique en vue de déceler l'acide osmique. On soumet alors à l'analyse chimique le produit de cette distillation, et pour cela il est nécessaire de rappeler les caractères analytiques de l'acide osmique : l'hydrogène sulfuré donne un précipité brun de sulfure d'osmium. Ce sulfure grillé donne comme résidu de l'osmium métallique. Le sulfhydrate d'ammoniaque donne également un précipité brun, insoluble dans un excès de ce réactif.

Le tannin donne une belle coloration bleu foncé.

Le sous-acétate de plomb, une coloration pourpre.

La potasse, une coloration jaune rougeâtre.

A QUEL DEGRÉ ET COMMENT L'ACIDE OSMIQUE EST-IL TOXIQUE ?

En 1874, Sainte-Claire Deville signalait à l'Académie des sciences les dangers de l'acide osmique ; à cet égard il rappelait que Debray avait eu les yeux attaqués par ses

émanations et que sa vue s'en était notablement affaiblie. Debray comparait l'action de l'acide osmique sur l'œil à un coup violemment asséné. Sainte-Claire Deville parla ensuite de divers accidents causés par l'acide osmique, entre autre celui de Clément, directeur des ateliers de chimie à l'École centrale, qui avait vu survenir un exanthème cutané très rebelle : lui-même en avait éprouvé de la dyspnée angoissante.

Raymond présenta à la Société de biologie, le 20 juin 1874, un exemple d'intoxication professionnelle par l'acide osmique. Voici d'après cet auteur la série des phénomènes observés : la scène débute par de violentes céphalées, de la diarrhée accompagnée de coliques et de mœléna ; puis surviennent des douleurs dans les yeux, sans troubles visuels ; un sommeil lourd, pénible, entremêlé de cauchemars. A la suite, on note des éruptions cutanées papuleuses et enfin une dyspnée intense et de l'albumine dans l'urine. En un mot, dit M. Raymond, les vapeurs d'acide osmique donnent lieu à de la bronchite capillaire et même à de la broncho-pneumonie à tendance suppurative et gangréneuse, ainsi qu'à de la dégénérescence graisseuse de l'épithélium des tubes rénaux. Ces différents résultats purent être observés à l'autopsie du malade, mort dans le service de Vulpian.

Le 10 janvier 1880, M. Laborde présenta à la Société de biologie le résultat de ses recherches sur l'acide osmique. Il déclara que ce corps était très actif et en donna pour exemple un chien chez lequel il avait pratiqué, avec une très petite quantité d'acide osmique, une injection à la surface des circonvolutions cérébrales. A la suite de cette

expérience, il survint chez l'animal des troubles trophiques de la cornée, semblables à ceux que produisent les lésions du trijumeau qui avait probablement été atteint dans l'expérience.

Il est facile de voir, par les exemples qui précèdent, que les auteurs qui se sont occupés de cette question considèrent l'acide osmique comme un produit éminemment toxique. Nous allons décrire les expériences que nous avons faites, et essayer de montrer la différence d'action que possède ce corps suivant l'état sous lequel on l'emploie et les points de l'organisme qui se trouvent soumis à son contact.

Nos expériences ont porté sur des cobayes et des grenouilles.

EXPÉRIENCE I

Cobaye du poids de 450 grammes.

Solution aqueuse d'acide osmique à 1 pour 100.

On introduit une goutte de cette solution dans l'œil gauche du cobaye. L'animal pousse des cris très vifs accusant une assez grande douleur et cherche par des mouvements de la tête et des pattes à se débarrasser du corps étranger. En même temps, son orbiculaire des paupières est animé de contractions fibrillaires. Tout cesse au bout d'un quart d'heure environ. Le réflexe cornéen est notablement diminué. Pas de modification appréciable de la pupille

Le lendemain, on introduit encore une goutte de la solution dans le même œil, les mêmes phénomènes se produisent sauf les cris, l'animal ne paraît avoir ressenti aucune douleur.

Le réflexe cornéen est toujours très diminué et reste tel jusqu'au surlendemain, jour où on pratique dans le péri-toine une injection d'une seringue de Pravaz (20 gouttes). Aussitôt après, l'animal est pris de frissons continus et généralisés qui durent environ une demi-heure. Ses muscles masticateurs et ceux de la région cervicale antérieure sont animés de contractions rapides et continues dont la cessation a lieu presque en même temps que les frissons.

L'animal remis dans sa cage est hébété pendant 2 heures environ, après quoi il se met à manger et à boire. Depuis, il ne paraît manifester aucune gêne et se porte à merveille.

L'œil gauche, examiné le lendemain, montre une cor-née couleur gris fer, terne, tandis que celle du côté sain est brillante. Le réflexe a reparu et semble aussi accusé que celui de l'autre œil.

Deux jours après, injection sous-cutanée de 2 seringues de Pravaz. L'animal pousse quelques petits cris et est pris d'un tremblement qui dure environ une demi-heure. Il ne paraît pas souffrir malgré son tremblement, car remis dans sa cage il mange quelques minutes après l'injection. Le lendemain, injection sous-cutanée de 4 seringues de Pravaz, faite au même point que la veille, La douleur consécutive paraît moins forte. Les jours suivants, la dose injectée a été portée à 10 seringues, sans que l'ani-

mal ne manifeste autre chose que quelques petits cris après l'injection : cris qui du reste n'ont duré que quelques secondes. Le tremblement n'est pas plus accusé qu'à la première injection. L'animal mange toujours beaucoup, cependant il a diminué de poids, il ne pèse plus que 420 grammes.

Alors, on pratique une injection intra pulmonaire de 1 centimètre cube dans le côté gauche. Aussitôt après l'animal tombe comme foudroyé. Il ne respire plus. Cette période d'apnée dure environ 10 secondes, puis la respiration reprend graduellement et, quelques minutes après, il ne manifeste aucune douleur et se met à manger.

Laissé en repos pendant 24 heures on lui injecte ensuite 2 centimètres cubes dans chaque poumon. Il tombe sur le flanc, et est en proie à une dyspnée très forte. Le nombre des respirations est notablement diminué. La sensibilité est conservée. Peu à peu cependant la dyspnée s'accroît et la sensibilité et le mouvement disparaissent dans les membres abdominaux, puis dans les membres thoraciques. La dyspnée est excessive, l'animal meurt après une agonie d'environ 3 heures.

A l'autopsie, on trouve, au niveau des injections sous-cutanées récentes, une infiltration gélatineuse, noirâtre, très étendue, tandis qu'au niveau des injections faites quelques jours auparavant, il existe un peu d'induration, sans infiltration et peu de coloration au niveau de la piqure. L'injection faite dans le péritoine ne laisse que peu de traces, tout au plus une légère coloration brune de l'épiploon.

Dans le poumon, la partie où a porté l'injection est

condensée, fortement pigmentée, et nage entre deux eaux (1).

EXPÉRIENCE II

Cobaye du poids de 475 grammes.

Injection de 10 centimètres cubes de la solution d'acide osmique à 1 pour 100 dans le tissu cellulaire sous-cutané. Aucune manifestation, si ce n'est quelques cris qui ont duré une demi-minute au plus. Huit jours après, injection intra pulmonaire de 2 centimètres cubes pour chaque poumon ; on voit survenir immédiatement une dyspnée intense de plus en plus forte et qui aboutit finalement à la mort après une agonie de 2 heures un quart.

A l'autopsie, on trouve le tissu cellulaire sous-cutané

(1) Une partie du tissu cellulaire sous-cutané, ainsi qu'un petit cube de poumon ont été soumis à l'examen histologique.

Les nerfs sous-cutanés, après dissociation préalable, présentent une coloration noire de la myéline, en tous points semblable à celle que l'on observe sur les nerfs extirpés sur un animal mort et traités ensuite par l'acide osmique.

Le poumon, coupé après durcissement, présente par endroits une coloration noirâtre de tous les éléments, avec disparition des alvéoles pulmonaires, par suite de leur réplétion par les globules sanguins et les leucocytes extravasés.

Dans une zone entourant la première, on trouve des lésions de congestion avec épaississement considérable des cloisons interalvéolaires, portant surtout autour des ramifications bronchiques qui sont entourées de véritables nodules péribronchiques.

L'aspect de cette région est donc à peu près le même que celui d'un poumon atteint de broncho-pneumonie.

La cornée examinée également au microscope ne nous a révélé aucune particularité intéressante.

induré dans les points injectés et légèrement noirâtre. Les poumons sont durs dans leur moitié inférieure, qui ne crépite plus sous le doigt et nage entre deux eaux (1).

EXPÉRIENCE III

Cobaye du poids de 435 grammes.

Badigeonnage des fosses nasales, des 2 cornées et de la paroi postérieure du pharynx avec la solution à 1 pour 100. L'animal pousse quelques petits cris durant une minute environ. Une heure après ce badigeonnage, le réflexe cornéen est aboli ; l'animal dont on approche le nez près d'un godet contenant de l'ammoniaque ne cherche nullement à se soustraire aux vapeurs de ce corps, au contraire, abandonné à lui-même, il y reste plusieurs minutes. La muqueuse pharyngienne a un aspect grisâtre qui a disparu au bout de 24 heures. Trois jours après, le réflexe cornéen a commencé à se manifester, toutefois il semblait un peu diminué sur ce qu'il était à l'état normal. Quant à la pituitaire, sa sensibilité paraissait être réparée en partie, car l'animal, cette fois, cherchait à se soustraire aux vapeurs ammoniacales. C'est alors que nous avons pratiqué avec une aiguille très fine une injection d'une dizaine de gouttes dans la moelle au niveau de la région dorso-

(1) L'examen histologique des poumons nous donne des résultats semblables à ceux de la première expérience : disparition des alvéoles par l'extravasat sanguin, épaississement des cloisons interalvéolaires, congestion intense.

lominaire. A la suite de cette injection on constate une paraplégie subite. Les membres inférieurs sont flasques et privés de sensibilité et de mouvement. L'hémisphère cérébral gauche, mis à nu en partie au niveau des circonvolutions pariétales, reçoit alors une injection de 1 centimètre cube de la solution à 1 pour 100. Cette injection est poussée, partie en avant dans les lobes frontaux, partie en arrière dans les lobes occipitaux ; on en introduit quelques gouttes dans les lobes pariétaux. De cette façon tout l'hémisphère cérébral gauche est imbibé d'acide osmique. On ne tarde pas à voir apparaître le mouvement de rotation sur l'axe longitudinal de l'animal, mouvement en tous points semblable à celui qu'on observe en physiologie expérimentale après l'ablation d'un hémisphère cérébral. L'acide osmique a donc complètement annihilé les fonctions de cet hémisphère. A l'autopsie la section transversale de la moelle, au niveau de l'injection, permet d'observer une coloration noire uniforme de tous les cordons et de la substance grise. L'hémisphère cérébral gauche, d'un volume égal à celui de l'hémisphère droit, est également coloré en noir dans toutes ses parties. Toutefois la teinte n'est pas uniforme. Elle est plus foncée au niveau des pédoncules cérébraux et dans la couronne rayonnante.

EXPÉRIENCE IV

Cobaye. Poids 530 grammes.

La cage contenant l'animal est introduite sous une

cloche de verre de 15 litres de capacité environ et munie de deux ouvertures: l'une à la partie supérieure, l'autre à la partie inférieure. De cette façon un courant d'air renouvelle incessamment celui de la cloche. Quelques cristaux d'acide osmique sont déposés dans une capsule près de la cage. Une ample provision de nourriture est assurée au patient. Les choses laissées ainsi pendant 48 heures ne permettent d'observer rien d'anormal, mais à partir de ce moment, l'animal accuse une inquiétude visible, il se remue vivement dans sa cage et semble respirer avec difficulté. Cette dyspnée s'accroît de plus en plus et, 4 à 5 heures après, c'est-à-dire 52 heures environ après le début de l'expérience, il tombe sur le flanc et ne tarde pas à expirer.

L'autopsie pratiquée immédiatement, permet d'observer des poumons congestionnés parsemés de petits points noirâtres visibles à l'œil nu sur une coupe.

A l'examen histologique, on trouve que ces points noirâtres correspondent à l'épithélium des ramifications bronchiques. Autour de ces ramifications se voit une véritable hépatisation du tissu pulmonaire, produite par une exsudation de leucocytes nombreux accompagnés de quelques globules rouges. Les alvéoles les plus éloignés des bronches contiennent surtout des globules rouges. En un mot, nous avons affaire à une congestion intense avec points de suppuration autour des bronches terminales. Ces lésions sont absolument comparables à celles trouvées par le Dr Raymond chez le malade mort dans le service de Vulpian, et dont nous avons rapporté ci-dessus l'observation.

EXPÉRIENCE V

Grenouille.

En mettant sous le champ du microscope une des pattes postérieures de cette grenouille, au niveau de la membrane interdigitale, on constate que la circulation du sang se fait normalement dans cette membrane. Nous faisons alors, au niveau du tarse, une injection d'une goutte de la solution d'acide osmique, et, mettant immédiatement l'œil au-dessus de l'oculaire, nous constatons que la circulation s'est arrêtée subitement dans tous les vaisseaux de la membrane interdigitale de la patte injectée.

Nous interrogeons alors la sensibilité et nous constatons qu'elle est absolument abolie au niveau de l'injection, mais conservée au-dessus. Nous faisons alors une injection de 3 à 4 gouttes au niveau de la cuisse. Après quelques contractions toniques, la patte devient immobile. Une excitation exercée sur cette patte n'amène aucune réaction. Elle est absolument insensible. Par contre, une excitation portée sur la patte saine amène la contraction de tous les muscles de cette patte et un léger mouvement dans la patte injectée. Toutefois ce mouvement paraît plutôt communiqué par les contractions des muscles de la patte saine et par les muscles lombaires, car tout le système musculaire de la patte injectée est complètement inerte.

L'abdomen ouvert, le cœur et les poumons mis à nu, on dépose une goutte de la solution osmique sur le trajet

du sciatique innervant la patte saine. On constate alors des contractions fibrillaires dans les muscles de la jambe et de la cuisse, puis une minute environ après, le sciatique devient bleu foncé sur le point touché et toute sensibilité a disparu dans la patte correspondante. La même expérience répétée de l'autre côté, c'est-à-dire sur le sciatique innervant la patte injectée préalablement au niveau de la cuisse, ne donne pas lieu aux contractions fibrillaires. Cette patte reste inerte comme par le passé et le sciatique est également coloré en noir.

Le cœur, qui bat régulièrement, est alors mis à nu par l'incision du péricarde et une goutte de la solution osmique déposée à sa surface. Les contractions diminuent d'amplitude et de nombre mais sont toujours régulières. L'injection intracardiaque d'une goutte arrête net le cœur. L'animal continue à vivre, il a conservé ses réflexes dans les membres supérieurs. La cornée est sensible. Une injection intracérébrale de trois gouttes abolit le réflexe cornéen et les réflexes dans les membres supérieurs.

L'autopsie ne nous révèle rien de particulier, à part la coloration noire des tissus et organes soumis au contact de l'acide osmique.

EXPÉRIENCE VI

Grenouille.

Nous pratiquons avec une aiguille très fine une injection de deux gouttes dans la moelle, au milieu de la colonne

vertébrale. On constate alors quelques contractions fibrillaires dans les muscles du dos et des parois latérales de l'abdomen. Puis, une paraplégie presque subite. Abolition complète des réflexes dans les membres inférieurs et dans la moitié inférieure du corps de l'animal. La sensibilité et le mouvement sont conservés dans les membres supérieurs. L'injection intracérébrale de trois gouttes de la solution abolit les réflexes dans tout le corps. Les paupières se ferment, la cornée est insensible. Par une large incision abdominale, on découvre rapidement le cœur que l'on voit battre régulièrement. Nous faisons alors une injection d'une goutte à la pointe de cet organe. Les ventricules cessent de se contracter. L'oreillette droite continue seule à battre encore quelques secondes.

Au point de vue de l'autopsie rien de particulier à noter. Les résultats sont conformes à ceux des expériences précédentes.

Nous aurions voulu faire des expériences sur des chiens. Ces animaux se prêtent mieux à certains exercices de physiologie, que des cobayes ou des grenouilles dont la petite taille ne permet pas l'expérimentation de tous les organes. N'ayant pu nous en procurer, nous nous contenterons de rapporter une expérience de M. Delbastille sur l'action anesthésique de l'acide osmique. Cet auteur injecta dans le testicule d'un chien pendant une douzaine de jours environ, chaque fois une seringue pleine d'une solution d'acide osmique à 2 pour 100. Après ce temps et sans qu'il y ait eu de phénomènes réactionnels, la glande et une partie du conduit spermatique présentaient une consistance

ture et une coloration noire uniforme. La douleur occasionnée par les deux premières injections avait été vive, elle était ensuite très bien supportée par l'animal, malgré l'exquise sensibilité de l'organe.

Nous allons également ajouter les expériences que Fraenkel fit, en 1884, pour se rendre compte de l'action exercée sur les tissus par les injections parenchymateuses d'acide osmique. Il opéra sur des lapins auxquels il arriva à injecter graduellement 80 centigrammes d'une solution aqueuse à 1 pour 100. Les injections furent faites dans la cuisse, au niveau de l'émergence du sciatique. Il reconnut l'exactitude du fait que ces injections étaient indolores, mais elles ont entraîné une paralysie plus ou moins marquée du membre. L'examen microscopique lui permit de reconnaître une double altération des nerfs, consistant dans la destruction d'un assez grand nombre de leurs fibres et dans la production d'une polynévrite calleuse, amenant une compression du tronc nerveux. Les lésions musculaires n'étaient pas de moindre importance et également de deux ordres : d'abord des altérations parenchymateuses de la substance contractile, puis une myosite interstitielle amenant l'atrophie du muscle.

Il constata également la propriété curieuse que possède l'acide osmique de colorer en noir la myéline des nerfs vivants.

Il nous reste à parler maintenant, pour compléter l'étude physiologique de ce médicament, de son action microbicide.

Dans le tableau du Dr Miquel, tableau dans lequel cet auteur classe les substances antiseptiques d'après leur

énergie, dans l'ordre de décroissance, l'acide osmique occupe le premier rang parmi les substances très fortement antiseptiques. Il vient immédiatement après l'azotate d'argent qui termine le cadre des substances éminemment antiseptiques, lesquelles sont au nombre de cinq.

D'après le D^r Miquel cet acide, à la dose de 0^{gr}, 15, est capable de s'opposer à la putréfaction d'un litre de bouillon de bœuf neutralisé.

Les organismes qui montrent le plus de résistance à son action sont les bacilles vulgaires qu'on voit à la surface du bouillon insuffisamment acidifié. Nous avons essayé l'action de l'acide osmique en vapeurs sur différentes cultures microbiennes. Bien que les données qui précèdent soient suffisamment précises, nous allons décrire les expériences que nous avons faites à ce sujet.

On ne peut songer à mélanger l'acide osmique au bouillon de culture, la décomposition de ce corps étant très rapide au contact des matières organiques, l'expérience serait sans valeur. Nous avons donc été obligé d'employer un dispositif permettant la facile séparation de l'antiseptique et de la culture, sans empêcher pour cela leur contact.

L'appareil dont nous nous sommes servi est formé de deux boules réunies par un tube horizontal. Chacune de ces boules est surmontée d'un petit tube vertical. Préalablement stérilisé, cet appareil reçoit dans une de ses boules de la gélose que l'on ensemence avec une culture de staphylocoque doré. Dans l'autre boule on introduit quelques cristaux d'acide osmique. On ferme à la lampe la branche surmontant la boule contenant l'acide osmique et

on dispose un bouchon de coton sur l'autre branche contenant la culture. Le tout disposé dans l'étuve de Roux est porté à la température de 38°.

Le lendemain, toute la partie supérieure de la gélose a pris une coloration brune très foncée, presque noire, s'étendant en profondeur à deux centimètres environ de la surface. Cette couche colorée augmente encore un peu les jours suivants, toutefois la coloration s'atténue, comme intensité de la surface à la profondeur. Quant à la culture, elle ne se développe pas. Cette expérience, renouvelée avec des cultures de *bacillus subtilis*, de *bacillus prodigiosus*, donne des résultats semblables. Nous pouvons donc conclure avec le D^r Miquel que l'acide osmique est un antiseptique puissant et dont les vapeurs sont douées d'un pouvoir pénétrant considérable.

Cette propriété n'a, du reste, rien qui nous étonne, car depuis longtemps on se sert, en technique zoologique, de quelques gouttes d'une solution d'acide osmique pour arrêter les mouvements amiboïdes des animaux unicellulaires, afin de pouvoir en étudier plus facilement l'organisation.

En comparant nos expériences à celles des autres auteurs nous pouvons conclure que :

1° L'acide osmique est un fixateur sans action générale, car il est immédiatement décomposé par les tissus qui s'emparent de son oxygène et le réduisent à l'état d'osmium métallique qui communique sa couleur noire aux organes qu'il imprègne. Cette action locale est sans importance dans le tissu cellulaire sous-cutané par exemple, mais elle peut être très nocive dans les organes indispensables à

la vie dont elle compromet gravement les fonctions. On doit donc proscrire l'emploi de l'acide osmique dans ces organes ;

2° L'acide osmique est un analgésique puissant. Si les premières applications sont douloureuses, les suivantes sont indolores ;

3° Sous forme de vapeurs, l'acide osmique est un produit éminemment toxique. Par suite de son action sur le poumon et sur les muqueuses en général, on doit le manipuler avec beaucoup de précautions et ne l'utiliser en thérapeutique que sous une forme différente.

En terminant ce chapitre, nous ajouterons quelques mots relativement au traitement de l'intoxication aiguë par l'acide osmique.

Si le poison a été absorbé par la voie buccale, il convient tout d'abord de faire vomir le patient ou de lui laver l'estomac.

On administre ensuite un antidote. Le meilleur, d'après Claus, est l'hydrogène sulfuré. En effet, ce corps donne, avec l'acide osmique du sulfure d'osmium insoluble.

On peut administrer l'hydrogène sulfuré sous forme d'eau sulfureuse naturelle ou artificielle dont on fait prendre un à deux verres.

On peut aussi recourir à un autre mode d'administration de l'hydrogène sulfuré : on fait prendre par la bouche 1 ou 2 cuillerées à soupe d'une solution de monosulfure de sodium à 1 pour 100. Immédiatement après la solution, le malade boit un verre d'eau de seltz. L'acide carbonique dégage l'acide sulfhydrique du monosulfure.

Enfin, il faut surveiller l'état du cœur et le soutenir, au besoin au moyen d'éther et de caféine en injections hypodermiques.

DEUXIÈME PARTIE

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Nombreux sont les auteurs qui ont essayé d'introduire l'acide osmique en thérapeutique. Delbastaillé le premier, en 1882, songea à utiliser ses propriétés histologiques dans le traitement de tumeurs non opérables et de tumeurs bien limitées. Il résulte de ses expériences que, dans les premières, la guérison est impossible par ce moyen, mais l'amélioration est sensible. En effet, l'acide osmique calme les douleurs et non seulement arrête le développement du néoplasme, mais en favorise la diminution. Dans les tumeurs bien limitées, M. Delbastaillé a obtenu des résultats remarquables. C'est ainsi qu'il put guérir des angiomes congénitaux de volume moyen et des adénites chroniques.

A ce sujet, il donne quelques conseils sur l'emploi de l'acide osmique. Il se sert de la solution à 1 pour 100 avec laquelle il fait des injections interstitielles. Il recommande de bien aseptiser la seringue dont on fait usage et de ne faire les injections ni trop abondantes ni trop rapprochées les unes des autres, afin d'éviter l'irritation de voisinage

que causerait le tissu mortifié, et conséquemment la supuration et l'élimination des parties privées de vie.

Grinevitzki a publié, en 1880, le résultat de ses recherches sur le traitement du rhumatisme musculaire aigu par l'acide osmique. Il a déclaré être satisfait de ce produit qui s'est montré très efficace. Il a employé 3 à 6 gouttes d'une solution à 1 pour 100 en injections hypodermiques dans les muscles malades.

En 1883, G. Neuber a essayé l'acide osmique contre les névralgies. Il a traité 3 cas de névralgies (2 sciatiques et 1 trijumeau) au moyen de la solution à 1 pour 100 en injections hypodermiques. Le succès a été complet. Il fallut 10 à 24 injections pour amener la guérison. A la suite de ces expériences, l'auteur déclare la complète innocuité de ce médicament.

En 1884, Wölfler relate 8 cas de névralgies sciatiques et du trijumeau ayant donné 5 guérisons radicales et 4 améliorations très notables, à la suite d'injections hypodermiques d'acide osmique.

Par contre, la même année, Eulenburg, poursuivant des recherches analogues, n'a obtenu que des insuccès : sur 12 cas de névralgies, il n'a eu que 3 guérisons, 4 améliorations et 5 insuccès complets.

En 1885, James Mercès a essayé l'acide osmique dans 18 cas de névralgies diverses. Ses recherches et ses résultats ont un intérêt remarquable, car ces maladies, soignées depuis longtemps, avaient résisté à toutes sortes de traitements. Mercès obtint 12 guérisons, qui survinrent rapidement à la suite de 1 à 4 injections. Dans les 6 autres cas, il n'y eut qu'un soulagement temporaire.

La même année, Georges W. Jacoby publiait les résultats qu'il avait également obtenus dans 18 cas de névralgies diverses (sciatique, brachial, trijumeau). Au moyen de la solution à 1 pour 100, dont il injectait quelques gouttes sur le trajet des nerfs malades, il a obtenu 8 guérisons, 2 améliorations et 8 insuccès.

Dans un des cas de névralgie sciatique, l'injection a produit une paralysie temporaire de la jambe, paralysie due à une névrite.

Schapiro donne, en 1885, les résultats auxquels il est arrivé par l'emploi de la solution d'acide osmique à 1 pour 100 dans le traitement de 17 cas de névralgies rebelles diverses : névralgie intercostale, névralgie sciatique, névralgie plantaire des adolescents, névralgies consécutives à la fièvre typhoïde, rachialgie, pseudo-névralgie du cancer vertébral, douleurs de l'ataxie locomotrice.

Deux fois il a obtenu une guérison complète, cinq fois une amélioration prolongée; quatre fois une amélioration passagère, six fois enfin le résultat est resté nul. Comme il ne pouvait espérer bien souvent, chez les ataxiques par exemple, qu'un soulagement momentané, il considère cette statistique comme très encourageante. Il assimile l'acide osmique aux excitants cutanés, aux épi-spastiques dans leur action antinévralgique. Les injections sont souvent très douloureuses et redoutées par les malades. Enfin, elles peuvent produire des accidents : les escarres.

Cette année 1885, déjà si féconde en recherches sur l'acide osmique, compte encore les travaux de Schreiber qui l'a utilisé dans 37 cas de névralgies à localisations

diverses. Il a employé la méthode hypodermique. Sur ces 37 malades, 18 ont été radicalement guéris : 5 ont été notablement soulagés ; sur les 14 autres, quelques-uns se sont soustraits à l'observation, le reste n'a éprouvé aucun soulagement.

Schreiber a également tenté d'employer l'acide osmique dans le traitement de l'épilepsie, à titre de succédané. Deux malades saturés de bromure à qui l'on administrait tous les 2 jours une dose d'acide osmique ont vu leurs attaques diminuer d'intensité.

Ces résultats, beaucoup plus favorables que ceux annoncés par Eulenburg, tiennent à ce que, dans la plupart des cas, il s'agissait de névralgies récentes ne remontant pas à plus de six semaines.

L'auteur se servait de solution aqueuse à 1 pour 100 et préparée en petite quantité afin de l'avoir toujours très fraîche. Il injectait plusieurs fois par semaine des moitiés de seringue ou des seringues entières. Le nombre des injections faites par Schreiber a varié suivant les malades de 1 à 12. Il n'a observé à leur suite ni gangrène ni autre accident,

C'est en 1884 que Wildermuth publia ses observations sur le traitement osmique de l'épilepsie. En 2 ans il a soigné, par cette méthode, 13 épileptiques auxquels il a commencé par injecter sous la peau la solution aqueuse à 1 pour 100. Puis il s'est servi d'osmate de potasse qu'il donnait par la voie stomacale sous forme de pilules à 1 milligramme ; il augmentait progressivement la dose quotidienne jusqu'à concurrence de 15 milligrammes, quantité maxima qu'il n'a pas dépassée.

A la suite de ce traitement, il n'a remarqué aucun phénomène physiologique accessoire, notamment aucun trouble gastrique. Quant aux résultats thérapeutiques, sans être décisifs, ils sont de nature à faire poursuivre les expériences sur ce sujet. Chez 10 de ses malades, tous épileptiques invétérés, Wildermuth a continué le bromure en même temps qu'il administrait l'acide osmique ou l'osmate de potasse; sur 7 de ces épileptiques la médication n'a eu aucune influence, sur 2 autres elle a amené de l'amélioration et alors Wildermuth a diminué progressivement la dose de bromure et fini par le supprimer. Sous l'influence du traitement osmique seul, les accès ont été moins nombreux que si les malades n'avaient pris aucun médicament, mais ils n'ont pas disparu entièrement.

Chez la dernière malade, en revanche, le succès a été inespéré. Il s'agit d'une paysanne de 42 ans atteinte d'épilepsie depuis la puberté. Depuis 2 ans en outre, la débilité intellectuelle a fait de tels progrès que la malade est devenue incapable de toute occupation et absolument indifférente à tout et à tous.

Les attaques étaient très violentes et très nombreuses (321 en 1876 et 920 en 1881). La médication bromurée, continuée depuis des années à la dose de 6 à 8 grammes par jour, était demeurée infructueuse. En janvier 1882 on commença le traitement osmique sans dépasser la dose de 5 milligrammes et en réduisant à 2 grammes la quantité de bromure. Immédiatement les accès devinrent moins nombreux et moins intenses et, à partir du mois de juillet, ils cessèrent entièrement.

Pendant l'année 1881, les attaques, qui étaient au

nombre de 131 en janvier, étaient de 121 en février; de 125 en mars; de 121 en avril; de 11 en mai; de 9 en juin; de 17 en juillet; de 20 en août; de 85 en septembre; de 103 en octobre; de 88 en novembre et en décembre. Dans l'année 1882, les attaques étaient au nombre de 48 en janvier; de 46 en février; de 0 pendant le mois de mars; on les voyait reparaître au nombre de 10 en avril; de 2 en mai et de 4 en juin. A partir de fin juin et pendant tout le reste de l'année, la malade n'a pas eu d'attaque.

En même temps que les accès diminuaient, l'état mental se modifiait aussi avantageusement. La femme commença à s'inquiéter des siens et au lieu d'être la malade la plus incommode du service, elle est devenue une aide zélée de l'infirmière. En juin et octobre 1883, sont reparus quelques accès légers. Chez trois autres malades, Wildermuth a recouru immédiatement et uniquement à l'acide osmique qui a paru avoir un heureux effet pour deux d'entre eux.

A la suite des nombreux travaux que nous venons d'exposer, nous allons ajouter nos recherches personnelles sur l'action thérapeutique de l'acide osmique dans différentes maladies. Bien que notre petite statistique n'ait pas la valeur des recherches qui précèdent, nous avons pensé faire œuvre utile en publiant les quelques observations qui vont suivre, et tout en les comparant aux travaux des autres auteurs, nous essaierons d'en déduire des conclusions au point de vue du mode d'emploi de ce médicament et de sa valeur thérapeutique.

COMMENT DOIT-ON EMPLOYER L'ACIDE OSMIQUE ?

Nous avons vu, dans la première partie de ce travail, que l'acide osmique sous forme de vapeurs est un produit très dangereux, à cause de son action irritante sur les muqueuses oculo-palpébrale, nasale, et trachéo-bronchique. L'emploi de ce médicament sous forme de vapeurs est donc à rejeter.

Il n'en est pas de même de la solution aqueuse qui, dans la majorité des cas, constitue la seule forme pharmaceutique sous laquelle on doit employer l'acide osmique.

Cette solution aqueuse, en effet, n'a pas les inconvénients des vapeurs, elle n'est pour ainsi dire pas toxique. Sa toxicité varie avec la sensibilité des organes dans lesquels on l'injecte. Dans le tissu cellulaire sous cutané et dans les muscles, on peut en employer de fortes doses sans craindre aucun accident. Le seul inconvénient de cette solution consiste dans sa facile décomposition par la moindre trace de matière organique et sous l'influence de la lumière.

On peut y remédier de différentes façons : tout d'abord en ne la préparant qu'en petite quantité à l'avance, de façon à avoir toujours une solution récente.

Il est nécessaire aussi d'employer une eau distillée, absolument exempte de matières organiques : celle du commerce en contient souvent des traces, très faibles il est vrai, mais suffisantes pour déterminer la rapide décomposition de l'acide osmique. En conséquence, nous avons

toujours employé, dans nos expériences de physiologie et dans notre thérapeutique, une solution faite avec de l'eau distillée préparée par le procédé de Stas (distillation sur du permanganate de potasse).

Le flacon, bouché à l'émeri, devant contenir la solution, était lui-même lavé au permanganate de potasse et à l'eau distillée ensuite. De cette façon nous avons pu conserver fort longtemps nos solutions d'acide osmique sans y constater la moindre altération.

Enfin, il est un autre moyen d'obvier à la facile décomposition de l'acide osmique. Ce moyen, déjà indiqué par quelques auteurs, entre autres par Schapiro et Wildermuth, consiste à ajouter à la solution aqueuse une certaine quantité de glycérine pure à 30°. La formule usitée est la suivante :

Acide osmique.	ogr,50
Eau distillée.	30
Glycérine pure.	20

Nous avons employé cette formule, concurremment avec la solution aqueuse simple et nous avons pu constater sa parfaite stabilité. Toutefois, au bout d'un certain temps, on voit la liqueur devenir jaune, puis brune, mais sans aucun précipité. Cela tient probablement à une action réciproque de l'acide osmique et de la glycérine, car nous n'avons rien observé d'analogue avec la solution aqueuse préparée en même temps que l'autre et placée dans les mêmes conditions.

La forme pharmaceutique qui nous paraît préférable, et même à laquelle il faut avoir recours exclusivement, est donc la solution aqueuse ou la solution aqueuse additionnée

de glycérine, conformément à la formule ci-dessus décrite.

Au point de vue du titre de la solution, nous nous sommes toujours servi de la formule à 1 pour 100. Ce degré de concentration nous paraît pouvoir répondre à toutes les exigences de la clinique. La façon de procéder varie avec les affections que l'on veut traiter. S'agit-il d'une névralgie ou d'une tumeur bien limitée et non ulcérée, l'injection interstitielle doit être seule employée. Dans les tumeurs ulcérées, l'injection est impraticable, les tissus étant d'une friabilité telle que le liquide ressort par d'autres points aussitôt après son entrée. Il convient donc, dans ce cas, de recourir aux badigeonnages pratiqués tous les jours ou tous les deux jours.

La quantité de solution employée chaque fois varie nécessairement avec le volume des tumeurs. En badigeonnages, il faut avoir soin de bien imbiber toute la surface malade. En injections interstitielles, s'il s'agit d'une tumeur de la grosseur d'une noix, par exemple, un centimètre cube injecté en plusieurs points suffit amplement. Dans le traitement des névralgies, on se borne en général à introduire quelques gouttes de solution sous la peau, aux points d'émergence des nerfs.

Ces quelques données rapidement décrites, nous allons pouvoir développer nos observations cliniques.

OBSERVATION I

(Tuberculose de la peau).

P... Marguerite, âgée de 49 ans.

Père et mère en bonne santé. Frère mort à 28 ans de tuberculose pulmonaire.

Elle a eu la rougeole à 6 ans, et une bronchite à 40 ans.

Entrée à l'infirmerie le 24 janvier 1898. Tousse beaucoup.

Signes de bronchite chronique et d'emphysème.

Pas de tuberculose pulmonaire, ni de syphilis.

La malade présente, au niveau du cou-de-pied droit à la région externe et un peu au-dessous de la malléole, une tuméfaction de la peau, de couleur violacée et offrant au centre une petite ulcération à bords coupés à l'emporte-pièce et par laquelle s'écoule un peu de pus grumeleux et de mauvaise nature.

Les mouvements de l'articulation du pied ne sont pas douloureux et l'affection semble limitée à la peau. Nous avons donc affaire à une tuberculose cutanée, maladie très fréquente dans le milieu hospitalisé de la maison de Nanterre.

Nous commençons le traitement, le 30 janvier, par un curetage de l'ulcération et nous touchons les parties avivées avec un pinceau imbibé de la solution d'acide osmique à 1 pour 100. Nous faisons un pansement sec avec quelques compresses stérilisées, afin d'éviter toute autre médication que l'acide osmique. Au bout de trois jours, le pansement est enlevé, la plaie bourgeonne très bien et ne suppure pas. Nous la touchons à nouveau avec la solution osmique et nous obturons au moyen d'un nouveau pansement sec. Ces badigeonnages sont répétés tous les deux jours, pendant les huit jours suivants; puis, tous les jours, pendant deux semaines environ.

La tumeur, d'un très petit volume, n'a pas exigé plus de 4 à 5 gouttes de liquide à chaque opération.

Dans les huit derniers jours, deux croûtes noirâtres se sont détachées et ont mis à nu l'épiderme bourgeonnant et complètement séparé du néoplasme tuberculeux. Un pansement sec aseptique, laissé en place 4 jours, a complété la guérison.

OBSERVATION II

(Tuberculose de la peau).

Br. François, âgé de 43 ans.

Père mort tuberculeux à 52 ans. Mère morte d'une affection cardiaque à 58 ans. Deux frères, dont l'un est tuberculeux.

Le malade a eu la scarlatine à l'âge de 8 ans et du rhumatisme articulaire aigu à 22 ans.

Il entre à l'infirmerie le 16 février 1898 pour une bronchite.

L'auscultation fait entendre des râles ronflants et sibilants dans toute la poitrine. Le sommet gauche est douteux.

Sur le côté gauche du thorax, au tiers moyen de la 6^e côte, il existe une petite tumeur, grosse comme une noisette, dure, non ulcérée, adhérente à la peau mais se déplaçant facilement sur les plans profonds.

Pas de connexions apparentes avec la côte.

Le 18 février, injection interstitielle, en plusieurs points, de 10 gouttes environ de la solution osmique. Deux jours après, nouvelle injection avec la même quantité de liquide. Le malade, laissé en repos pendant 4 jours, reçoit une nouvelle injection au bout de ce temps. 48 heures après cette injection, la peau se fendille et laisse apercevoir un tissu noirâtre, se détachant sous forme de petites croûtes noires. A partir de ce moment les badigeonnages ont été substitués aux injections interstitielles. Ces

badigeonnages ont été faits tous les 2 jours, pendant 3 semaines environ.

5 semaines environ après le début du traitement, la tumeur est complètement détachée et on aperçoit alors la peau qui bourgeonne très bien et qui ne présente pas traces de suppuration. Un pansement sec aseptique est laissé en place quelques jours, puis enlevé; la cicatrisation est complète:

OBSERVATION III

(Tuberculose de la peau).

Vir... Française, âgée de 57 ans.

Père mort d'une maladie de foie. Mère morte très jeune d'une affection pulmonaire.

Cette malade a eu la variole à l'âge de 12 ans et, dans la suite, de nombreuses bronchites.

Elle entre à l'infirmerie le 8 avril 1898. Elle présente, au niveau de la partie interne de la joue gauche, une tuméfaction de la peau, d'une couleur rouge assez foncé, et large comme une pièce de 5 francs. Cette tuméfaction est parsemée de petites élevures verruqueuses.

Elle présente donc tous les caractères d'un lupus.

Nous faisons, le 17 avril, quelques scarifications fines au bistouri et nous touchons les parties scarifiées avec la solution d'acide osmique. La peau noircit, la malade n'éprouve aucune sensation douloureuse.

Trois jours après, nous recommençons les scarifications et les badigeonnages. Le surlendemain, nous constatons une légère amélioration et nous pratiquons de nouvelles scarifications et de nouveaux badigeonnages. Huit jours après, c'est-à-dire le 29 avril, nous constatons que la majeure partie de ce lupus s'est transformée en tissu cicatriciel. Nous continuons le traitement en

faisant des scarifications et des badigeonnages tous les huit jours et, le 25 mai, la malade, obligée de rentrer chez ses enfants, sort presque complètement guérie.

OBSERVATION IV

(Cancroïde de la lèvre inférieure).

D... Auguste, âgé de 65 ans.

Père mort de pneumonie. Mère morte de cause inconnue.

Ce malade a eu du rhumatisme articulaire à l'âge de 25 ans et un érysipèle à 34 ans.

Il chique beaucoup et fume toujours la pipe à tuyau très court.

Depuis 3 ou 4 ans, cet homme avait, à la lèvre inférieure, une petite papule à laquelle il n'avait attaché aucune importance. Mais, depuis 6 mois environ, ce bouton s'est mis à augmenter et s'est transformé en véritable tumeur. Elle a actuellement tous les caractères d'un cancroïde, de la grosseur d'une noisette, bien limité et non ulcéré.

Le malade va passer quelques jours dans le service du D^r Rémy, en vue d'une opération chirurgicale, mais on remarque, à un examen plus attentif, qu'il a quelques noyaux très petits disséminés autour de la tumeur principale, et l'intervention projetée n'est pas faite.

C'est alors que nous faisons au malade, venu dans notre service le 23 mars 1898, une injection d'une demi-seringue de Pravaz de la solution osmique dans la masse du cancroïde. Nous touchons avec une goutte ou deux les petits noyaux accessoires. Deux jours après nouvelle injection d'un demi-centimètre cube. La première injection avait été assez douloureuse, la deuxième beaucoup moins.

Enfin, à partir de la quatrième le malade, n'accuse plus aucune douleur. Trois jours après la deuxième injection, nous en pratiquons une troisième, puis, tous les trois ou quatre jours, une nouvelle injection jusqu'à concurrence de dix. Nous faisons alors sur la tumeur un petit pansement sec aseptique que l'on laisse en place 48 heures. Au bout de ce temps, la tumeur se détache en bloc et on voit au-dessous le tissu sain qui bourgeonne. Un nouveau pansement sec est laissé jusqu'à cicatrisation complète.

Nous avons revu le malade un mois après, sa lèvre présente une épaisseur et une consistance normales. La cicatrice est peu visible.

OBSERVATION V

(Cancroïde).

R... Claude, âgé de 74 ans.

Père mort d'une affection cardiaque. Mère morte en couches.

Interrogé au point de vue de ses antécédents personnels, il ne se souvient pas d'avoir été malade.

Il entre à l'infirmerie le 2 avril 1898. Il présente, au niveau de la joue droite, près de l'articulation temporo-maxillaire, un cancroïde verruqueux datant de 10 mois environ, large comme une pièce de deux francs, ulcéré, fongueux et suppurant abondamment.

Nous nous contentons de lui faire des badigeonnages d'acide osmique tous les deux jours et alternant avec des pansements boriqués. A la suite de ce traitement, la suppuration s'arrête, l'ulcération se nettoie; l'odeur qui incommodait le malade disparaît et nous observons une amélioration considérable, bien qu'il y ait peu de tendance à la cicatrisation.

Le malade allait bien, lorsque subitement, le 23 avril, il est pris d'accès de suffocation avec cyanose considérable. Nous l'auscultons et nous constatons qu'il a de l'emphysème avec des

râles humides de bronchite. Les bruits du cœur sont sourds. Pas d'albumine dans l'urine. Nous faisons le diagnostic de catarrhe suffocant, avec dilatation du cœur droit. Malgré un traitement actif (ventouses scarifiées; oxygène; caféine et éther) le malade meurt dans la nuit.

L'autopsie vient confirmer le diagnostic et nous permet de prendre une parcelle de cancroïde pour l'examen histologique. Nous constatons au microscope qu'il s'agissait d'un épithélioma lobulé dont les parties superficielles sont colorées d'un noir intense, uniforme, ne permettant plus de constater aucune structure cellulaire.

OBSERVATION VI

(Cancroïde de la lèvre inférieure).

C... Gustave, âgé de 69 ans.

Père et mère morts de cause inconnue.

Comme antécédents personnels, il dit avoir eu la fièvre typhoïde au régiment.

Entre à l'infirmerie le 11 février 1898. Il est atteint depuis 2 mois d'une petite tumeur, grosse comme une verrue, située au niveau de la lèvre inférieure, près de la commissure gauche. Cette tumeur augmente lentement, mais le malade n'en souffre pas. Il est bon de faire remarquer que ce malade était entré dans le service pour mal de Bright et que c'est tout à fait par hasard que nous avons constaté cette petite tumeur. Il est fort probable que nous avons affaire à un cancroïde à son début.

Nous commençons donc sans retard le traitement à la date du 14 février. Étant donné le peu d'étendue de la tumeur, nous la grattons d'abord avec une petite curette tranchante et nous touchons ensuite la surface, avivée avec la solution d'acide osmique. L'hémorragie assez forte s'arrête aussitôt. Le malade éprouve une douleur cuisante, mais qui dure au plus deux

minutes. La plaie noircit comme d'habitude. Elle a un diamètre d'un demi-centimètre environ.

Nous recommandons au malade d'avoir en permanence entre les lèvres au niveau de la plaie un peu de gaze stérilisée imbibée d'eau boriquée.

Le lendemain, la plaie est légèrement bourgeonnante, nous touchons à nouveau avec la solution et ainsi de suite pendant 4 jours. Le 5^e jour, nous nous contentons de laver avec un peu d'eau phéniquée et nous continuons les pansements boriqués permanents. Les jours suivants, la plaie se cicatrise de plus en plus et le malade est définitivement guéri au bout de dix jours.

OBSERVATION VII

(Cancroïde de la lèvre inférieure).

P... Pierre, âgé de 78 ans.

Père mort de cause inconnue. Mère morte à 36 ans subitement. Une sœur morte à 78 ans.

Ce malade a eu la rougeole à l'âge de 12 ans. Il a beaucoup bu autrefois et a commencé à fumer à l'âge de 13 ans. Il fumait la pipe à tuyau court, cinq à six par jour. Il a commencé à chiquer à 15 ans et depuis ce temps là n'a pas cessé. De plus il a l'habitude de garder sa chique dans la bouche pendant plusieurs heures.

Il y a 10 ans que son cancroïde a débuté.

Le malade raconte qu'il a d'abord eu, au milieu de la lèvre inférieure, un petit bouton qui a augmenté graduellement. Il y a 7 mois environ, ce cancroïde a fait, en l'espace de trois semaines, un accroissement rapide, au point de devenir de la grosseur d'une noix. A partir de ce moment, il a commencé à s'ulcérer.

Le 19 mars 1898, jour où nous l'examinons pour la première fois, le malade n'ayant jamais, avant cette époque, demandé à être soigné, le cancroïde a l'aspect d'un vaste cratère irrégulier,

envahissant toute l'épaisseur de la lèvre inférieure et dont la surface est bien égale à celle d'une pièce de cinq francs. Il suppure beaucoup et est parfois le siège d'hémorragies assez abondantes.

Nous commençons le traitement le lendemain 20 mars. Badigeonnages tous les 2 jours d'abord, puis tous les jours ensuite avec environ un centimètre cube de la solution. Avant chaque badigeonnage, lavage de la plaie avec un tampon de coton imbibé d'eau boriquée. Sous l'influence des badigeonnages la suppuration diminue beaucoup et finit même par disparaître complètement, un mois après le début du traitement. Les hémorragies, qui étaient assez nombreuses et assez abondantes, n'ont eu lieu que 2 fois depuis le début du traitement et dans les premiers jours. Elles n'ont pas reparu depuis.

Enfin, ce cancroïde diminue de volume d'une façon très sensible, les parties saines bourgeonnent abondamment; malgré cela nous pensons que la guérison sera encore longue à venir, étant donnée l'étendue considérable de cette tumeur.

25 mai. — Il y a 2 mois environ que le traitement a été commencé, le malade, qui accusait de la douleur à ses premières applications osmiques, ne souffre plus depuis longtemps. L'ulcération se comble, les parties saines tendent à remplacer les croûtes noirâtres qui tombent. L'amélioration est très grande; nous espérons avoir une guérison complète dans un mois environ. Elle serait peut-être déjà obtenue si le malade n'avait la fâcheuse habitude de chiquer constamment, malgré les observations qui lui sont faites.

OBSERVATION VIII

(Épithélioma du sein).

C... Virginie, âgée de 58 ans.

Père mort d'un cancer du rectum. Mère morte de cause inconnue.

N'a pas eu de maladies infectieuses pendant son enfance. Fluxion de poitrine à 35 ans. Depuis 5 ans, elle a de l'albumine dans l'urine et présente des signes de brightisme.

Entre dans le service le 15 janvier 1898. Elle est atteinte depuis six mois d'une tumeur du sein gauche, qui, le jour de l'examen, est grosse comme une mandarine, dure, bosselée, adhérente aux plans profonds et à la peau qui est chagrinée. Le mamelon est fortement rétracté. Pas d'ulcération. Léger engorgement ganglionnaire dans l'aisselle.

Le jour même, nous faisons dans cette tumeur une injection interstitielle, en différents points, avec 2 centimètres cubes de la solution osmique.

Au bout de 8 jours, nouvelle injection de 2 centimètres cubes. Ces 2 injections ont été assez douloureuses, mais par contre les douleurs qui survenaient presque toutes les nuits ont diminué d'intensité. Quatre jours après, nouvelle injection de 2 centimètres cubes. Peu douloureuse. L'injection suivante, pratiquée environ 4 jours après, n'a déterminé aucune douleur. La tumeur est plus dure, d'aspect noirâtre à travers la peau qui s'amincit, par suite de la disparition de la graisse contenue dans le tissu cellulaire sous-cutané.

La dureté de la tumeur nous ayant fait espérer sa fixation, nous cessons les injections et nous attendons pendant 3 semaines environ sans les renouveler. Au bout de ce temps, la malade qui, pendant cet intervalle, n'avait eu aucune douleur et dont la tumeur n'avait pas augmenté, est prise à nouveau de quelques douleurs et réclame les injections. Nous attendons encore huit jours, puis nous examinons la tumeur. Elle semble avoir augmenté très peu, mais les ganglions de l'aisselle s'engorgent davantage.

Le cas ne paraissant pas favorable par suite de la généralisation ganglionnaire, nous préférons ne pas pousser l'expérience plus loin. Nous nous contentons de suivre la malade pendant quelques mois. Actuellement la tumeur n'est pas encore ulcérée et semble n'augmenter que très lentement. Il est bon de noter

que pendant les six mois qui avaient précédé le traitement, le développement de cette tumeur avait été plutôt rapide.

OBSERVATION IX

(Cancer du testicule).

F... Guillaume, âgé de 48 ans.

Père mort à 65 ans d'accident. Mère morte d'un cancer du sein.

Rien à noter au point de vue des antécédents personnels.

Depuis environ 5 mois, le malade éprouve dans le testicule gauche de la pesanteur et quelques douleurs, en même temps que son testicule grossit peu à peu au point d'avoir actuellement le volume d'un œuf de poule. Il est très adhérent à la peau du scrotum, surtout en arrière.

L'âge du malade, l'absence de syphilis et de tuberculose soit pulmonaire, soit génitale, ainsi que nous le prouve le toucher rectal, nous fait conclure à un cancer du testicule.

Les expériences de Delbastaille, concernant l'action de l'acide osmique sur le testicule du chien, relatées dans la première partie de ce travail, nous autorisent à essayer ce médicament chez notre malade.

Nous lui faisons donc, deux jours après son entrée dans notre service, c'est-à-dire le 8 avril 1898, une première injection de 5 gouttes de solution à 1 pour 100. Cette injection parfaitement supportée, quoique un peu douloureuse, mais n'ayant produit aucun accident, nous recommençons huit jours après en portant la dose à 10 gouttes. L'aiguille de la seringue est enfoncée en plusieurs fois pendant que l'on pousse le piston, et cela afin d'agir sur une plus grande portion de la tumeur testiculaire.

Le 20 avril, nouvelle injection de 15 gouttes en des points différents du testicule. Cette injection est à peine sentie par le

malade qui n'a accusé à sa suite aucune douleur, contrairement aux deux premières.

Le 25 avril, nous pratiquons en plusieurs points une injection de 2 centimètres cubes.

Nous constatons quelques jours après que le volume du testicule a plutôt diminué et surtout que la consistance de la tumeur s'est beaucoup modifiée.

Le testicule est devenu d'une dureté ligneuse.

Nous cessons alors le traitement et nous ne l'avons pas repris depuis cette époque. Le malade que nous avons vu le 15 mai, trois semaines après la dernière injection, n'a pas souffert depuis, et le développement de la tumeur testiculaire semble arrêté dans sa marche.

OBSERVATION X

(Névralgie faciale.)

W... Ernest, âgé de 31 ans.

Père goutteux, mort d'une affection rénale. Mère morte de cause inconnue.

Ce malade a eu de fréquentes migraines pendant son jeune âge.

Depuis six mois, il est atteint de douleurs très vives survenant par accès et siégeant à la face. Il a employé contre ces douleurs des pilules Moussette, mais sans aucun résultat. A son entrée dans le service, le 29 mars 1898, nous constatons que ces douleurs siègent sur le trajet du trijumeau et nous les réveillons facilement par une pression modérée exercée au niveau des points sus-orbitaire, malaire, temporal et maxillaire inférieur.

Les mouvements de mastication sont quelquefois si douloureux que le malade se met de son plein gré au régime lacté

lorsque ces crises douloureuses éclatent. Il s'agit donc d'une névralgie faciale absolument typique.

On commence par lui administrer tout d'abord du salicylate de quinine à la dose de 30 centigrammes et 3 pilules d'aconitine de 1 dixième de milligramme.

Le lendemain, on prescrit un petit vésicatoire que l'on laisse 6 heures et que l'on panse ensuite avec 1 centigramme de chlorhydrate de morphine.

A la suite de ce traitement, le malade va mieux, mais, le 10 avril, il est pris d'un accès aussi douloureux que les autres.

Nous nous décidons alors à lui faire une injection d'acide osmique de 3 gouttes au niveau de chaque point: frontal, sous-orbitaire et mentonnier. Cette injection réveille une petite douleur qui dure peu. Le malade passe une bonne nuit. Le lendemain nous recommençons et les mêmes injections lui sont faites tous les 2 jours pendant 15 jours. Dans cet intervalle il a eu une crise qui a duré une demi-heure mais qui a été moins intense que les premières.

Cette crise s'est manifestée après la troisième injection. Depuis cette époque et jusqu'à 10 jours après la dernière injection, le malade n'a eu aucune crise et se porte à merveille.

OBSERVATION XI

(Névralgie du trijumeau.)

B... Jules, âgé de 23 ans.

Père et mère en bonne santé. La mère est sujette aux névralgies de la face.

Néant comme antécédents personnels.

A la suite d'une attaque d'apoplexie, suivie d'hémiplégie nerveuse il y a deux mois, le malade a été pris de douleurs intenses sur le trajet du trijumeau avec les trois points d'élection

qui caractérisent cette névralgie. Le malade a pris pendant un mois tous les jours 2 grammes de bromure et 2 grammes d'iodure et cela sans résultat.

A son entrée dans le service, le 4 avril 1898, on lui administre le mélange suivant :

Antipyrine.	1 gramme.
Sulfonal.	0 ^{gr} ,50

pour un cachet, deux cachets par jour pendant trois jours. Au bout de ce temps, aucune amélioration sensible. M. Hanot, interne du service, prescrit alors un vésicatoire de trois cent. qu'il fait panser avec 1 centigramme de chlorhydrate de morphine par jour, pendant trois jours. Cette médication procure un peu de sommeil au malade, mais les douleurs réapparaissent aussi intenses dès que l'on cesse la morphine.

On fait alors une injection de 5 gouttes de la solution osmique au niveau du point d'émergence de chacune des branches du trijumeau. Ces injections sont la cause d'une douleur assez vive, peu durable et supportable. Le lendemain nouvelles injections qui sont peu douloureuses et après lesquelles le malade éprouve un soulagement tel qu'il se dit guéri et demande à partir. Nous le gardons quatre jours encore pendant lesquels il ne lui est rien fait et il sort au bout de ce temps sans avoir eu de crise.

OBSERVATION XII

(Névralgie sciatique.)

C... Lucien, âgé de 39 ans.

Père goutteux vivant encore. Mère morte à 35 ans d'une affection cardiaque.

Ce malade a eu du rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 18 ans.

Il entre dans le service le 23 mars 1898. Depuis deux mois, il est atteint de douleurs très vives ayant débuté dans la fesse

droite et qui se sont ensuite généralisées à tout le membre inférieur. De temps en temps, il est pris de crises suraiguës qui le font souffrir horriblement. A la pression on trouve les points douloureux de Valleix, à l'exception toutefois du point malléolaire.

L'intensité des crises douloureuses, l'absence de troubles de la sensibilité tactile ou thermique, et de troubles de la motilité nous fait conclure à une sciatique névralgique.

L'affection semble néanmoins assez rebelle, car le malade a été siphonné, on lui a mis des pointes de feu et tout cela sans succès.

Nous lui faisons, le 26 mars, une première injection de 10 gouttes de la solution osmique au niveau de la fesse en enfonçant l'aiguille dans la direction du nerf malade. Cette injection provoque une vive douleur qui dure environ cinq minutes, puis elle cesse complètement et le malade est notablement soulagé, mais le lendemain il est pris d'une crise aussi violente que les premières. Nous lui faisons immédiatement une nouvelle injection de 10 gouttes qui n'accroît pas sa douleur et la fait disparaître au bout de 2 minutes. On interrompt le traitement pendant huit jours, le malade ne manifeste aucune gêne dans sa jambe droite, quand, le neuvième jour, une petite crise apparaît. Elle cède immédiatement à une nouvelle injection. Le malade devant quitter le service deux jours après, nous lui faisons encore deux injections. Nous avons eu l'occasion de le revoir six semaines après sa sortie, il n'avait pas eu de nouvelles crises.

OBSERVATION XIII

(Névralgie sciatique.)

C... Georges, âgé de 41 ans.

Père mort d'hémorragie cérébrale. Mère encore vivante et en bonne santé.

BARDIAUX.

Ce malade a eu la fièvre typhoïde à 32 ans et une pneumonie à 35 ans.

Il entre dans le service le 30 avril 1898. Il a été pris il y a 3 mois, à la suite d'un refroidissement, de douleurs le long de la jambe gauche. Ces douleurs ont tous les caractères d'une névralgie sciatique. On peut en localiser facilement le maximum aux points fessier, poplité et malléolaire. Il présente en outre le signe de Lasègue.

Pas d'atrophie du membre malade, donc forme névralgique probable.

A la consultation où il s'est présenté plusieurs fois, on lui a appliqué des pointes de feu et des pulvérisations de chlorure de méthyle, qui ont momentanément calmé ces douleurs ; mais elles réapparaissent chaque fois au bout de quelques heures après le styppage.

On lui fait le lendemain de son entrée une 1^{re} injection de 1 centimètre cube de la solution osmique, au niveau de la fesse en plein tissu musculaire. Le lendemain, la douleur est à peu près disparue. Huit jours après, le 9 mai, nous faisons une seconde injection au niveau du mollet qui est encore le siège de quelques douleurs. Cette dernière injection amène la cessation complète des symptômes douloureux et le malade sort définitivement guéri le 18 mai.

D'après les observations qui précèdent, nous croyons pouvoir conclure que l'acide osmique donne de bons résultats dans le traitement des névralgies de nature diverse, puisque sur 4 cas de névralgies rebelles nous avons obtenu 4 guérisons.

Dans les tuberculoses de la peau, le résultat est également très satisfaisant.

Mais c'est dans le traitement des cancroïdes que l'acide osmique nous semble particulièrement indiqué, puisque

nous avons eu, sur quatre cas, deux guérisons radicales ; une amélioration considérable d'un cancroïde très développé, et que dans le quatrième cas la guérison nous semblait certaine lorsqu'une maladie intercurrente est venue malheureusement emporter notre malade.

L'utilité de l'acide osmique dans le cas de tumeurs épithéliales résulte de ce que ce médicament répond aux indications suivantes :

Il détermine la thrombose des vaisseaux et par ce fait arrête les hémorragies et ralentit la nutrition dans la tumeur.

Il fixe les éléments cellulaires dans leur développement et calme les douleurs dont ces néoplasmes sont le siège.

Si d'autre part, résumant les deux parties de ce travail, nous comparons nos résultats à ceux des autres auteurs, nous pouvons formuler les conclusions générales suivantes :

CONCLUSIONS

I. L'acide osmique est un agent d'une grande puissance antiseptique.

II. Les vapeurs de ce corps sont très dangereuses pour les muqueuses respiratoires, aussi la thérapeutique ne doit-elle pas l'employer sous cette forme.

III. L'action de l'acide osmique en solution est purement locale, et, à ce titre, son degré de toxicité est très variable, pour ainsi dire nul dans certains tissus, très grand au contraire lorsque cette action se manifeste largement sur un organe indispensable à la vie.

IV. L'acide osmique est un fixateur d'une grande énergie, et cette propriété en fait un remède vraiment efficace dans le traitement des tumeurs bien limitées : telles que cancroïdes, tuberculoses de la peau, angiomes, etc. De plus, il est capable d'arrêter, momentanément du moins, dans leur développement les tumeurs à généralisation rapide.

V. En vertu de son action particulière sur les nerfs, l'acide osmique est un excellent analgésique. Il donne de bons résultats dans le traitement de certaines névralgies rebelles. On peut également l'utiliser, à titre purement palliatif, pour calmer les douleurs du cancer.

VI. Enfin, d'après Wildermuth, il agit favorablement dans l'épilepsie.

BIBLIOGRAPHIE

WURTZ. — Dictionnaire de chimie pure et appliquée.

DELBASTAILLE. — L'action thérapeutique des injections parenchymateuses d'acide osmique. Analyse par E. Muller. *Mém. Soc. méd. Strasbourg*, 1886, XXIII, 55-58.

EUGEN FROENKEL. — Ueber parenchymatoese Ueber osmiumsäure Injectionen. *Berlin. klin. Woch.*, n° 15, p. 234, 1884.

G. NEUBER. — Ueber osmiumsäure Injectionem bei periphären Neuralgien. *Mittheil. aus der Chir. klin.*, 1883.

A. WÖFLER. — Idem. *Wiener med. Woch.*, 1884, p. 1495.

EULENBURG. — Die osmiumsäure. Behandlung bei periphären Neuralgien. *Berlin. klin. Woch.*, 1884, p. 99.

JAMES MERCÈS. — Osmic acid in sciatica. *Lancet*, 1885, p. 58.

GÉORGE W. JACOBY. — The use of osmic acid in peripheric neuralgias. *New-York med. Journal*, 1^{er} août 1885.

LEICHTENSTERN. — Ueber die therapeutische Auwendung der Ueber osmiumsäure. *Deutsche med. Woch.*, n° 1, 1885.

GRINÉWITZKI. — *Russkaïa Med.*, n° 24, 1880.

SCHAPIRO. — *St-Peters. med. Woch.*, 1885.

WILDERMUTH. — Notiz ueber Auwendung der osmiumsäure gegen Epilepsie. *Berlin. klin. Woch.*, n° 23, p. 358, 1884.

JULIUS SCHREIBER. — Ueber einige Mittel aus der inneren Therapie. *Berlin. klin. Woch.*, n° 37, p. 603, 1885.

— *Comptes rendus des séances de l'Académie des sciences*, juin 1874.

RAYMOND. — *Mém. Soc. biologie*, 20 juin 1874.

LABORDE. — *Société de biologie*, 10 janvier 1880.

CRITZMAN. — Le cancer.

Vu :

Le président de thèse :

V. CORNIL.

Vu :

Le doyen :

P. BROUARDEL.

VU ET PERNIS D'IMPRIMER :

Le vice-recteur de l'Académie de Paris :

GRÉARD.



CHARTRES. — IMPRIMERIE DURAND, RUE FULBERT